

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-349451

(43)Date of publication of application : 21.12.1999

(51)Int.Cl.

A61K 7/06
A61K 31/505
// C07D239/50

(21)Application number : 10-158782

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 08.06.1998

(72)Inventor : SUZUKI KENICHI

MORIOKA SUSUMU

HORIE TARO

OKAJIMA TAKAKO

(54) HAIR GROWER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a hair grower by including a specific amount of a volatile solvent, water, a pH adjustor and minoxidil so as to be excellent in the selective absorbability of the minoxidil into the hair papillae when administered to the scalp while securing the preservability of the minoxidil.

SOLUTION: This hair grower is obtained by including (A) pref. 50-99 v/v% of a volatile solvent such as ethyl alcohol, (B) water, (C) a pH adjustor such as phosphoric acid and (D) pref. 0.1-5 wt.% of minoxidil, and pref. further at least one kind of ingredient selected from 2-8C polyhydric alcohols, polyethylene glycol and fatty acid esters. It is preferable that this hair grower has \leq pH 4.8 when diluted ten-fold with purified water before applied to the skin; therefore the amount of the ingredient C to be formulated is pref. set at 0.01-5 wt.% based on the final hair grower.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-349451

(43) 公開日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 7/06

31/505

// C 0 7 D 239/50

識別記号

A D T

F I

A 6 1 K 7/06

31/505

C 0 7 D 239/50

A D T

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平10-153782

(22) 出願日 平成10年(1998)6月8日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 鈴木 健一

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製

薬株式会社内

(72) 発明者 森岡 進

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製

薬株式会社内

(72) 発明者 堀江 太郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製

薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 育毛剤

(57) 【要約】

【課題】 ミノキシジルの保存安定性に優れ、かつ投与時に毛乳頭への選択的な吸収性に優れる育毛剤を調製する。

【解決手段】 揮発性溶媒 5 0 ～ 9 9 v/v%、水、pH 調節剤、及びミノキシジルからなる育毛剤を調製することで、保存時のミノキシジルの保存安定性を確保すると共に、使用時の毛乳頭からの選択的な吸収性を向上させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 揮発性溶媒50～99V/V%、水、pH調節剤、およびミノキシジルからなる育毛剤。

【請求項2】 揮発性溶媒がエチルアルコールおよびイソプロピルアルコールから選ばれる1種または2種である。請求項1に記載の育毛剤。

【請求項3】 さらに炭素数2～8の多価アルコール、ポリエチレングリコール、および脂肪酸エステルよりなる群から選ばれる1種または2種以上を配合してなる請求項1に記載の育毛剤。

【請求項4】 炭素数2～8の多価アルコールが、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、および分子量200～600のポリエチレングリコールよりなる群から選ばれる1種または2種以上である。請求項3に記載の育毛剤。

【請求項5】 脂肪酸エステルが、低級アルコール脂肪酸のエステル、多価アルコール脂肪酸エステル、およびポリグリセリン脂肪酸エステルよりなる群から選ばれる1種または2種以上である。請求項3に記載の育毛剤。

【請求項6】 精製水で10倍に希釈したときのpHが4.8以下である。請求項1から請求項5のいずれかに記載の育毛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ミノキシジルの保存安定性、ならびに毛の毛乳頭への選択的な吸収性に優れた育毛剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ミノキシジルは化学名を6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン-3-オキサイドと称し、米国特許第4,139,619号に育毛剤としての適応が述べられている。また、ミノキシジルをローション剤やゲル剤として投与することにより、軟毛の硬毛化および産毛の産生が促進され、頭部の禿が改善することが知られている。

【0003】 一般に、ミノキシジル等の育毛成分は、頭皮を経由して目的部位に到達させるいわゆる局所投与法が広く用いられ、種々の育毛剤が開発されている。

【0004】 ミノキシジルを配合した育毛剤に求められる基本的な性能は、頭皮からのミノキシジルの吸収性に優れることである。そのため、一般に吸収促進能を有する成分（吸収促進成分）を添加して、ミノキシジルの吸収を高めることが必要と考えられる。

【0005】

【発明が解決しようとする問題点】 しかし、従来の吸収促進成分の多くはミリスチン酸イソプロピル等の油性成分であるため、これを配合した育毛剤はべたつき易いなど使用感を損ない易く、商品性の観点で問題がある。また、油性の吸収促進成分はミノキシジルを角質層を通じ

て皮膚内へと浸透させる効果を有するが、この様に角質を通じて浸透したミノキシジルは血流に乗って全身へと移行するため、従来の吸収促進成分を用いた育毛剤では、吸収性が向上する一方で頭皮にミノキシジルを滞留させることが難しい。

【0006】 また、一般に毛の成長は毛球部の毛乳頭により制御されており、当該部位にミノキシジルを効率良く到達させることが、より高い育毛効果を得るために必要である。本発明者らは、ミノキシジルの頭皮からの吸収性の研究過程において、その吸収性ならびに毛乳頭への浸透性は、弱酸性以下、少なくともpH4.8以下であることが好ましいことが判った。

【0007】 一方、ミノキシジルはローション等の溶液中において不安定な薬物であり、特にpHが弱酸性以下となる場合にその傾向が強くなる。そのため、溶液中のミノキシジルの保存安定性の観点からは、育毛剤のpHは5以上であることが望ましい。

【0008】 従って、毛球部の毛乳頭に到達するミノキシジルの吸収効率に優れると同時に、保存安定性においても満足できる育毛剤を提供するためには、製剤的な工夫により、保存時と使用時でpHがそれぞれ好適となる様な育毛剤を設計することが必要である。

【0009】

【問題を解決するための手段】 本発明者らは、特定量以上の揮発性有機溶媒、水、pH調節剤を組み合わせることで、かかる課題を解決できることを見出し、本発明を完成した。

【0010】 すなわち本発明は、揮発性溶媒50～99容量（V/V）%、水、pH調節剤、およびミノキシジルからなる育毛剤である。

【0011】 先述の様に、ミノキシジルを配合した育毛剤を調製するには、溶液中の安定性という点からはpHは中性付近とする方が好ましい一方、毛乳頭への選択的な吸収という点からすれば、pHを弱酸性以下とする方が好ましいという、2つの課題を両立させる必要がある。

【0012】 本発明によれば、揮発性溶媒の配合量を育毛剤（エアゾール剤にあっては噴射剤を含まない成分を意味する。以下同じ）の50V/V%以上とすることで、

育毛剤の保存時において同時に配合するpH調節剤の解離を抑制することができる。その結果、保存時の育毛剤のpHは、ミノキシジルの保存に好適な中性付近、好ましくはpH5以上となる値に設定することができ、ミノキシジルの保存安定性を確保することができる。

【0013】 その一方、この育毛剤が頭皮に投与された後は、揮発性溶媒が速やかに大気中へと揮散することにより、または場合によっては皮膚上または大気中に存在する水分が加わって、育毛剤に配合したpH調節剤の解離が進む。その結果、育毛剤を塗布した頭皮上でのpH環境は、ミノキシジルの毛乳頭への選択的な吸収に好適

なpH4.8以下、好ましくは3.8以下へと変化し、ミノキシジルの選択的な吸収性が向上するのである。

【0014】上記の如き本発明の効果を奏するためには、揮発性溶媒、水、pH調節剤の配合量、特に揮発性溶媒の量を育毛剤全体の50V/V%以上とすることが重要である。揮発性溶媒の配合量がこの値を下回ると、育毛剤の保存時においてpH調節剤の解離を十分に抑制することができず、水溶性薬物の保存安定性の保持に不利である。

【0015】本発明で用いることができる揮発性溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等が挙げられるが、育毛剤の製剤化という観点からはエタノールが最も好ましい。

【0016】また、本発明で使用できるpH調節剤は、水および揮発性溶媒の混液中に可溶性のものが好ましいが、皮膚への安全性やpH調節能を考慮すれば次に示すpH調節剤が好適となる。すなわち、アスコルビン酸、アミノ酸、エチレンジアミン四酢酸、キ酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、硝酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、硫酸、塩酸、リンゴ酸、リン酸およびこれらの塩等である。この中でも、アミノ酸、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸、酢酸、硝酸、乳酸、硫酸、リン酸およびこれらの塩が特に好ましい。

【0017】本発明において、pH調節剤の配合量は、皮膚等への投与時における所定のpH調節能を発揮し得る量であることが必要である。このpH調節剤の必要量は、皮膚塗布前の育毛剤を精製水で10倍に希釈したときにpHが4.8以下、好ましくは3.8以下となるよう定めることで、より簡便に決定することができる。一方で、皮膚へ投与した後皮膚上で調節剤の結晶が析出すると使用感が悪化する恐れがあることも考慮すれば、結果的に、本発明におけるpH調節剤の配合量は、育毛剤全体に対して10重量%以下、特に0.01~5重量%とすることが好ましい。尚、本発明におけるミノキシジルの配合量は育毛剤として一般的な量とすればよく、具体的には製剤重量あたり、0.1~5重量%であればよい。

【0018】上述の発明の構成に加え、炭素数2~8の多価アルコール、ポリエチレングリコール、もしくは脂肪酸エステルよりなる群から選ばれる1種または2種以上をさらに配合すると、皮膚上での好適な薬物の選択的な吸収性に適したpH環境をより長く維持することができる。

【0019】ここで炭素数2~8の多価アルコールとしては、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール等が挙げられる。また、ポリエチレングリコールは、分子重200~600のもの好ましい。

【0020】また、エステル類としては、低級アルコー

ルと脂肪酸のエステル（ミリスチン酸イソプロピル等）、多価アルコールと脂肪酸のエステル（プロピレングリコールモノイソステアレート、グリセリンモノイソステアレート等）、ポリグリセリンと脂肪酸のエステル（デカグリセリンモノステアレート等）が挙げられる。中でも、プロピレングリコールモノイソステアレートやグリセリンモノイソステアレートの使用が好適である。

【0021】これら炭素数2~8の多価アルコール、ポリエチレングリコール、または脂肪酸エステル類の配合量は、育毛剤全体に対して0.5~40重量%、好ましくは5~20重量%とすればよい。

【0022】

【発明の実施の形態】本発明の育毛剤の形態は、ローション、エアゾール、トニック等のいずれでも採ることができ、その製剤方法は、医薬品又は化粧品類の製剤化における一般的な方法で調製することができる。

【0023】また本発明では、その効果を損なうことのない範囲で、各形態に応じた種々の賦形成分や添加成分を配合することができる。この様な種々の成分のうち、本発明で使用可能な添加成分としては、安息香酸デナトニウム等のアルコール変性剤、ジブチルヒドロキシトルエン等の抗酸化剤、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の溶解補助剤、ソルビタン脂肪酸エステル等の界面活性剤、高級アルコール等の乳化安定剤、水溶性高分子等のゲル化剤、メントール等の清涼化剤、その他粘着剤、香料、染料等を挙げることができる。

【0024】また、ミノキシジル以外の活性成分を本発明の育毛剤に配合することも差し支えない。本発明で使用可能な活性成分としては、センブリ抽出液等の植物抽出物、酢酸レチノール等のビタミン類等を挙げることができる。

【0025】

【発明の効果】本発明により、ミノキシジルの保存安定性を確保しつつ、頭皮への投与時におけるミノキシジルの毛乳頭への選択的な吸収性に優れた育毛剤を提供することが可能となる。

【0026】

【実施例】次に実施例および試験例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

【0027】＜実施例1~3＞ミノキシジル1g、プロピレングリコール10.4g、エタノール60.05gに、各種pH調節剤を添加し、精製水で全量を100mlとし、攪拌溶解してローションタイプの育毛剤を調製した。

【0028】この様にして得た育毛剤のpH、ならびにこれを精製水で10倍に希釈したときのpHを測定し、各組成とともに表1に示す。

【0029】また、実施例3からクエン酸及びエタノールを除いた比較例を、実施例3に進じて調製した。

【0030】

【表1】

【表1】

成分名	実施例1 (g)	実施例2 (g)	実施例3 (g)	比較例 (g)
ミノキシジル	1.0	1.0	1.0	1.0
BHJ	0.05	0.05	0.05	0.05
プロピレングリコール	10.4	10.4	10.4	10.4
水酸化ナトリウム	0.03	—	—	—
リン酸	0.55	—	—	—
乳酸	—	1.4	—	—
クエン酸	—	—	0.62	—
エタノール	60.05	60.05	60.05	—
組成物のpH	5.0	5.0	5.2	8.8
投与後のpH	4.0	3.5	4.2	7.2

各実施例の組成物は、いずれも精製水で全量100mlに調製される。

【0031】＜実施例4＞ミノキシジル1g、イソプロピルメチルフェノール0.05g、1,3-ブタンジオール9.42g、ポリオキシエリレン(20)硬化ヒマシ油0.5g、エタノール70g、リン酸0.55g及び水酸化ナトリウム0.03gを添加し、精製水で全量を100mlとし、攪拌溶解した。この液50重量部をエアゾール缶に入れ、ジメチルエーテル50重量部を加圧充填し、エアゾールタイプの育毛剤を調製した。

【0032】＜試験例＞ウイスター系ラット雄性(7週齢)の腹部を除毛し、エーテル麻酔下で背位に固定し、腹部の一定面積(2cm²)に対し、表1の実施例1～3および比較例に示したローション剤を40μl塗布し、所定の時間(0、1、8時間)放置後、ラットを断頭して屠殺し、ローション塗布部表面をアルコールにて洗浄し、皮膚を摘出し、表皮全体に透明粘着テープを強く塗布し、これを食品保護ラップで包み60℃の温浴槽に60秒間浸漬した。放置冷却後、テープを剥がすこと※30

※により皮膚から残存薬物と表皮層を取り除き、残った皮膚(真皮)の重量と真皮中のミノキシジル量を測定し塗布部真皮1g当たりのミノキシジル量(μg)を求めた。この結果を図1に示す。

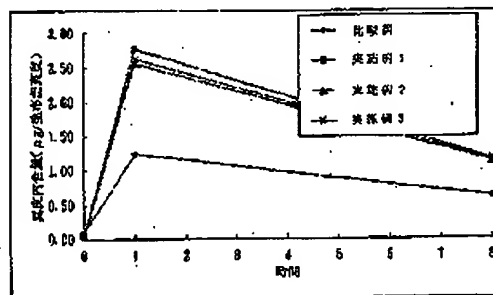
【0033】皮膚の真皮層には、毛髪の成長点である毛乳頭組織が存在しており、ミノキシジルの育毛効果を発現するための標的組織であることが知られている。本試験の結果から、実施例の製剤は全ての測定時間について、比較例で検出された2倍近い量のミノキシジルが真皮内に検出された。

【0034】このことは、実施例の育毛剤は比較例よりも高い濃度のミノキシジルを毛乳頭組織周辺に送達していることを示している。

【図面の簡単な説明】

【図1】は試験例において、ラット腹部に塗布したミノキシジルの真皮内への移行量の比較を示す。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 岡島 孝子
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内